PHARMACOKINETICS

السلام عليكم و رحمة الله، ان شاء الله النهاردة بقى التكملة بتاعت الجزء بتاع للي بدأنا فيه و هو ال pharmacokinetics وبيتهيالي كلنا فهمنا القصة خلاص ان ال pharmacokinetics بقصد بيها حركة الدوا زي ما قلنا قبل كدة. و بدأنا نتكلم عن الاربعة itemsاللي هي العناوين بتاعت ال Pharmacokinetics.

Absorption

أول عنوان كان ال absorption انهاردة ان شاء الله نخلص الجزء للي باقي لنا فيه و تاني itemاللي هو ال distribution ونحاول ان أقولكم الحاجات المهمة في النظري. غالبا الجزء المحاضرة للي جاية هيبقى غالبا ال metabolism و ال excretion

احنا اتفقنا و عرفنا ان معنى كلمة adsorption ان الدوا اتحرك من مكان اعطاءه الى لحد ما وصل الى ما يسمى بال systemic circulation و قبل ما نكمل اضطرينا المرة للي فاتت

ان احنا نحط عنوان كدة اسمه passage of drugs across cell membrane.
و عرفنا الدوا بيعدي من الcell membrane بكذا طريقة، زي ايه كدة؟

Simple diffusion

أهم طريقة للي بنسميها ال simple diffusion و اتفقنا ان ديه طريقة passive مش محتاجة carrier ولا energy و بتحصل along concentration gradient مش هيحصل فيهاsaturation.
كل للي مطلوب من الدوا بقى عشان يعدي من ال lipid bilayer ان هو يكون؟
lipid soluble ولا water soluble؟ الاتنين،
يكونlipid solubleو water soluble
بس يكون دوبانه في الدهون أعلى من المياه للي احنا سمناه
lipid-water partition co-efficient
كل ما كان فيه الخاصية ديه يعدي بسهولة من الcell membrane.
يكون الدوا ionized ولاunionized؟ unionized.
لو كان unionized شكل الدوا بيبقىlipid soluble و بالتالي يعدي أسهل، كل ما كان الدوا عليه شحنة كل ما كان water soluble و بالتالي يبقى عبوره عن طريق ال cell membrane فيه صعوبة أكتر.

Filtration

الطريقة التانية اللي هي مش مهمة أوي في الامتصاص سميناها ال filtration الفرق بينها ايه و بين الsimple diffusion ؟
يعني ايه وجه الشبه و ايه وجه الخلاف ؟ انها بتتناسب مع العمل الاقل مع التركيز مش محتاجينcarrier ولا energyالفرق الاساسي بقى؟

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

«مالكم يا جماعة زعلانين كدة ليه على الصبح لسة بدري و الشمس مشرقة و الجو جميل
^_^ زعلانين ليه؟»
الفرق الاساسي بينهم:
صح ان الدوا مش هيعدي من الـ lipid part of membrane هيعدي من الجزء الـ wate و حتى ما بين الخلايا و بعضها للي بنسميها الـ tight junction.

Carrier mediated

طيب دة بالنسبة للfiltration كان فيه بقى طرق أقل أهمية للي هي الcarrier mediated ممكن تبقى active و ممكن تبقى passive مش كدة؟
- ممكن تبقى facilitated يعني من ده لده عادي مش محتاجين energy لكن محتاجين لـ carrier و يبقى اسمها carrier mediated، للي هي الـ passive زي الـ glucose.
- لو بقت active تبقى للي هي الـ active transport يبقى فيها كل الخواص عكسية من القليل للعالي و نبقى محتاجين carrier و energy و بالتالي ممكن يحصل فيها saturation، كان فيه طريقة كدة مش مهمة أوي للي هي بتاعت الـ B12 للي اسمها pinocytosis.

جينا بعد كدة اتكلمنا عن عنوان وقلتلكم في المنهج بتاع الـ pharma بالذات لما تلاقي عنوان general factors affecting اعرف ان دة عنوان مهم أوي في امتحان الـ written.

عرفنا الـ factors affecting الـ absorption بشكل عام

و قسمناهم لـ factors ليها علاقة بالدوا و factors ليها علاقة بالعيان.
ايه بقى الـ factors للي هي كانت related to the drug؟ للي احنا قلناهم من شوية

1. Lipid solubility.
2. Water solubility.
3. Lipid-water partition co-efficient.
4. Degree of ionization.

طب نرجع بقى نسأل نفسنا هو الدوا في الجسم في أي medium هيبقى ionized ولا unionized؟ هيبقى الاتنين صح، أي دوا في اي medium هيبقى جزء منه ionized و جزء unionized.
مين اللي بيحدد بقى ايه ionized و قد ايه unionized؟ حاجتين الدوا نفسه هل هو weak acid
ولا weak base؟
اللي هي قلنا عليها لو فاكرين الـ ionization constant pk بتاع الدوا و الـ pH، فاكرين القاعدة بقى، دوا في medium زيه هيبقى معظمه ايه؟
دوا في medium زيه هيبقى معظمه unionized صح، يعني acid في acid هيبقى unionized يعني lipid soluble فهيعدي، دوا في medium عكسه هيبقى معظمه

ionized يعني water soluble ميعديش.
دة بالنسبة لل degree of ionization و عرفنا القانون بتاع Henderson hasselbach equation و ودة كان factor مهم أوي related للدوا،

٥. و كان فيه حاجة تانية لو فاكرين سميناها الـ valency فاكرينها؟
عليه قد ايه شحنة و قلنا مثلا بتاع الـ ferrous salt و الـ ferric salt مين يمتص أحسن؟
لو أنا بعالج iron deficiency anemia هعالج ferrous، عشان ferrous عليه شحنة أقل يعني less ionized و بالتالي امتصاصه أحسن.

٦. قلنا حاجة اسمها nature
و قلتلكوا ساعتها ان ديه حاجة فيها شك شوية لكن مكتوب في الكتاب ان الادوية الـ inorganic تمتص أحسن من الـorganic و كان ليها تفسير في الكتاب ان الـinorganic molecules are small in size لكن الـorganic بيبقى حجمها كبير فيمكن متقدرش تعدي بسهولة من الـ cell membrane.

7. Pharmaceutical preparation
و كان فيه factor أخير كنا بنسميه pharmaceutical preparation.
احنا ان شاء الله هنذاكر أول بأول أصل ساعات كدة بحس بنظرات ازبهلال، بعرف ساعتها ان احنا مزاكرناش، يعني في ناس أول مرة تحضر دة من حقه انه يبقى مذهول، من حقه يبقى مستغرب لكن احنا حضرنا هو فيه حاجة غريبة في للي أنا قلته دلوقتي؟ احنا بنراجع بس لحد ما نبتدي الجديد.
ايه بقى الـ pharmaceutical preparation دة، يعني ايه الـfactorsللي تخلي الدوا
تصنيعه يمتص قليل أو يمتص أحسن؟ فاكرين قلنا الـ particle size و الـ particle shape
و قلنا كمان بنقول للعيان بتاع الصرع متغيرش الشركة عشان شكل الـ particles و حجمها بيبقى مختلف.
حاجة بنسميها rate of disintegration أو dissolution هنقولها تاني
النهاردة معناها ان القرص لازم يبقى موجود في المعدة فترة كدة عشان يبتدي يتحلل يحصله disintegration
يبتدي يتحلل كدة و يفكك عشان أقدر أمتصه من الـsmall intestine. الدوا دة solid ولا Liquid مين يمتص أسرع؟
liquids يمتص أسرع و قلنا في حالة الـ solution أكتر من الـ suspension أكتر من الـ tablet لما اتكلمنا عن حاجة اسمها الـ fillers أو القرص مش بس مادة فعالة لو بصيت على القرص هتلاقي حشو عشان ياخد الشكل بتاعه دة، و قلنا لو فيهcalcium هيمسك مع الـ tetracycline يعملوا حاجة اسمها tetracyclic هتحصل كتير أوي في المنهج.

دة بالنسبة لل factorsللي ليها علاقة بالدوا، نيجي بقى لل factorsللي ليها علاقة بال

patient زي الـ route of administration intravenous يمتص كله
و inhalation برضه تقريبا يمتص كله و دة أعلى من الـ intramuscular و الـ Intramuscular اعلى من للي تحت الجلد و للي تحت الجلد أعلى من الـ oral و الـ oral أعلى من الجلد مش كدة؟
كان عندنا من ضمن الـ factors المهمة للي هي الـ state of healthللي هي المكان للي هدي في الدوا لازم يكون سليم،
surface area بتاعت المكان كل ما زادت يزيد الامتصاص، الـ vascularity برضه نفس الكلام.
اتكلمنا عنfactor من الحاجات المهمة أوي الـ systemic circulation أخباره ايه، و قلتلكم على السؤال للي جه قبل كدة مشهور أوي حصل فيه، اني لما بدي الدوا في حالات الـshock أو في حالات الـheart failure acute مثلا يستحسن ان أنا أديه IV لأن الحالات ديه الـcirculationللي موجودة على الجلد أو تحت الجلد بتبقى قليلة أوي.
الكلام دة كله اتقال المرة للي فاتت فيهspecific factor كدة اسمه intrinsic factor لازم يبقى موجود عشان نمتص الـ B12.

Factors affecting oral absorption

النهاردة بقى نكمل تكملة للموضوع من العنوان، اتفضلوا يا جماعة. هنبدأ النهاردة عنوان جديد هتلاقيه عندك في الكتاب اسمه الـ factors affecting oral absorption نبتدي مع بعض نصحصح و نبتدي الـ factors affecting الـ oral absorption من أكتر الاسئلة للي بتيجي في امتحان الـ written
يعني لو أنا مكنتش فاضي أعمل احصائيات بس لو كنت عملت هتلاقي في أخر خمس سنين
دور أول و دور تاني السؤال دة في العشر مرات جه بتاع ست سبع مرات فدة من الحاجات
المهمة جدا لأن هيبقى ليه علاقة بالـ factors affecting الـ absorptionللي احنا لسة قايلنها و حاجات ليها علاقة بالـoral route فنخلي بالنا السؤال دة حاجة من الحاجات المهمة أوي في الاسئلة النظري.
أول تقسيمة بقى هتلاقيها غالبا نفس التقسيمة للي قلناها قبل كدة هتلاقيها عن الـ factors affecting الـ absorption

عموما هتلاقي factors related to the drug

و بعدين factors related to the patient

لو لقيت الـ factors related to the drug هتلاقيها هي هي للي قلناها و مكتوب في الكتاب.
طبعا سيادتك في الامتحان في النظري لما تيجي تكتب مش هتكتبsee before هو ميعرفش before دة فين، فتكتب كل الـ factorsللي احنا لسة قايلنها حالا كمراجعة لـ الـfactorsللي ليها علاقة بالدوا

الـ degree of ionization و الـ lipid solubility و الـ valency وكل الكلام دة.
الـ factors بقى للي ليها علاقة بالعيان هتلاقيfactor مش هيتقال، يعني لو اخدت بالك من شوية و احنا بنتكلم عن الـ factors ليها علاقة بالـ absorption هتلاقي الـroute of administration مكناش حددنا و قعدنا نقول الـ oral أحسن من كذا و كذا أحسن من كذا لكن دلوقتي لما نقول على الـ oral بالتحديد هتلاقي الـfactorدة اتلغى.
أولfactor هتلاقي ليه علاقة بالـ patient هتلاقي فيه تشابه بينه و بين للي قلناه قبل كدة، يعني هتلاقي مكتوب في الكتاب.
1- Surface area of the absorbing surface
أظن نمرة واحد surface area of the absorbing surface مش كدة، واكتب جمبها الـ vascularity لأن في الشرح هتلاقيه كاتب الاتنين الـ surface area بتاع المكان للي بمتص منه الـ GITيعني و الـ vascularity و أرجع افكركم تاني ان ربنا خلقلنا الـ surface area بتاعت الـ small intestine بالتحديد أضعاف أضعاف الـsurface area of the stomach
السبب في كدة زي ما انتم عارفين الـ length والـ villi أو الـ micro villiللي موجودة في الـ small intestine.
Vascularity
الـ vascularity في الـsmall intestine أعلى بكتير أوي من الـ vascularity في الـstomach و بالتالي القاعدة العامة بتقولي ان الامتصاص بيحصل في الـ small intestine مش في الـ stomach و السبب في كدة حاجتين الـ vascularity و الـsmall intestine surface area.
State of health
2- نمرة اتنين في الـ factors أعتقد قلناها المرة للي فاتت كدة حاجة اسمها state of health المكان للي بدي فيه الدوا لازم يكون سليم، يعني الـintestine لازم تكون سليمة.
طيب يا جماعة كلاكيت أخر مرة ان شاء الله يا محمد الموضوع للي هنتكلم فيه دلوقتي عشان بس الناس للي اتأخرت هو موضوع مهم جدا في الامتحانات الـ written عنوان اسمه factors affecting oral absorption
دة يتزاكر كويس أوي ان شاء الله و بيبجي على فكرة زي ما هو كدة بالنص. الـfactors affecting absorption عن طريق الـ GIT أو للي هو الـ oral route بنقسمها زي ما قسمنا الـ factors affecting absorption in general، ليها علاقة بالدوا و ديه قلناها قبل كدة و ان شاء الله نزاكرها كويس، الجديد بالنسبة لنا نسبياfactors related to the patient
أولfactorللي هو الـ surface area of absorbing surfaceللي هو المكان للي اديت فيه الدوا.
الـ surface area بتاعته و معاه كمان الـ vascularity of absorbing surface
مثال بقى للي احنا قلناه كتير أوي الفرق ما بين الـstomach والـ intestine من ناحية الـ vascularity ومن ناحية الـ surface area
عشان كدة الـstomach مش adapted للامتصاص الا في حالات نادرة.
الـ factor التاني للي اتكلمنا فيه الـstate of health of the absorbing surface

للي هو المكان للي هدي فيه الدوا لازم يكون مكان سليم عشان يقدر يعمل الامتصاص، كتاب القسم كاتب عندنا مثالين: حاجة اسمها الgastritisللي هي ايه؟ التهاب المعدة مش كدة.
تفتكر ديه حاجة مهمة أوي يعني لو أنا عندي gastritis يفرق معايا في امتصاص الادوية كتير؟ لأ، ميفرقش لأن الstomach مش هي للي بتمتص. يفرق معايا في بعض الادوية للي هي ملهاش أهمية عندك في المنهج زي ال alcohol الناس للي بتشرب كحول كتير.

تلاقى مع الوقت تأثير الكحول بدأ يقل لأن ال alcohol بيعمل gastritis وال gastritis نفسه بيعارض امتصاص الكحول.
مش حاجة مهمة أوي بالنسبة لي ان معدتي متكونش سليمة الاهم بالنسبة لي ال malabsorption syndrome ، بيبقى عندي مشكلة في امتصاص أي حاجة من اللsmall intestine سواء أكل أوvitamins أو drugsطبعا يبقى دةfactor من الحاجات المهمة أوي.
Motility of the GIT -3
نمرة تلاتة بقى حاجة اسمها ال motility of the GIT او ال Gut motility و الrate of dissolution and disintegration، افكرك بقى كدة ان الادوية عموما ال solids طبعا ال tablets يعني لما باخد القرص، القرص دة محتاج يقعد في ال stomach فترة عشان يحصله dissolution and disintegration كويس
ويمكن وقتها قلنا ان الادوية نوعين: نوع للي هوrapidly disintegrated يعني ايه؟ مش محتاجة تقعد في المعدة فترة طويلة مش كدة. و يمكن كان فيه مثالين مكتوبين في الكتاب لو ابتديت تحفظ أمثلة من دلوقتي دوا اسمه paracetamol دوا مشهور أوي في الطب
و دوا اسمه propranolol هناخده كتير بعد كدة.
المهم انها أدوية مش محتاجة تقعد فترة.
أدوية قليلة أوي يعني لو فاكرين دوا اسمه digoxin محتاج يقعد في ال stomach فترةto be disintegrated عشان يبقى جاهز للامتصاص في ال small intestine تمام.
دي القاعدة خلاص قلناها قبل كدة، فيه بقى عندي أدوية تانية بتأثر ال motility of GIT

وبالذات على ال gastric emptying بمعنى ايه بقى؟ فيه عندي أدوية تفضي المعدة بسرعة
تعملcontraction كدة في ال smooth muscle بتاعت الstomach فتخلي المعدة تفضي الcontents بتاعتها أسرع من الطبيعي المثال المشهور أوي هتلاقيه في الكتاب دوا اسمه metoclopramide دة مش لازم نحفظه أنا قلتلك قبل كدة في ال generalللي تلقطه
في الاسامي خير و بركة لكن متضيعش وقتك انك تحفظ اسم، أنا عايزك تفهم بس.
الmetoclopramide بالمناسبة اسمه في السوق بريمبران brembrane
يعني يمكن كلنا لما حسينا بقئ أو غثيان بناخد الدوا دة، الدوا دة غير انه بيعالج القئ الا انه

بيسرع ال motility of GIT و خصوصا بيسرع حركة الstomach فيقولوا عليه في ال pharma prokinetic، فهمنا يعني ايه prokinetic

مبدئيا لحد ما ناخدهم الترم التاني ان شاء الله أي دوا نقول عليه prokinetic يبقى بينشط حركة ال GIT وأنا يهمني هنا حركة ال stomachاللي هي ما يسمى بال gastric emptying.

طيب فكر معايا بقى، أنا خدت metoclopramideلأي سبب من الاسباب و اخدت معاه paracetamol ايه رأيك؟ ديه حاجة كويسة ولا حاجة وحشة، انت فاهم كلامي؟

أنا خدت paracetamol دة ايه؟ دة محتاج يقعد في ال stomach كتير ولا مش محتاج؟ مش محتاج.

لما أدي معاهmetoclopramide كدة أنا عملت ايه في امتصاص ال paracetamol؟

برافو عليكي عملتacceleration صح.

هو أنا مزودتش الكمية الحقيقة هو كدة كدة هيمتص بس الفكرة اننا عملت ايه بقى، خليت المعدة تفضي بسرعة و الدوا دة دايب في المعدة وجاهز للامتصاص مستني بس يوصل للsmall intestine

تمام. يبقى ال paracetamol أو أي دواrapidly disintegrated مع دوا تانيprokinetic يسرع الامتصاص.

طيب تعالى بقى تخيل أنا باخدmetoclopramide مع دوا اسمه digoxin؟

ال digoxin is a slowly disintegrated drug يعني محتاج يقعد في المعدة براحته صح،

عشان يبقى جاهز للامتصاص في ال small intestine أنا جيت أخدت معاه ال metoclopramide لأي سبب أخدتهم مع بعض ايه رأيكم في الامتصاص بتاع الdigoxin؟ يقل بمعنى؟

يبقىdelayed صح يحتاج يعني مش هيبقى امتصاصه كويس بمعنى أصح بقى لأنه هيبقى نزل على ال small intestine وهو لسة مش جاهز محصلوش complete disintegration أوdissolution. سهل كدة يا جماعة.

لما نيجي في اخر السنة و ناخد كل ال drug interaction و تحس ان الموضوع صعب انت ساعتها هتبقى غلطان، لأن انت عدى عليك كل الdrug interaction، لما أجي أسالك عن ال drug interaction of digoxin هييجي في ذهنك نمرة واحد مع ال metoclopramide صح؟ طب أخدته مع ال metclopramide هيحصل مشكلة لأنه خلى المعدة تفضى بسرعة وهو مهواش جاهز للامتصاص.

الكلام للي جاي دة بقى عكس الكلام للي اتقال بالظبط، فيه أدوية مش بتسرع بقى الحركة بتاعت ال GIT و ال stomach بتعمل delay بتخلي ال smooth muscle بتاعت ال GIT وال Stomach relaxed شوية، مفيش انقباض حلو. أشهر دوا هيعمل كدة ان شاء الله هناخده ال atropine.

ل atropine parasympatholytic زي ما انتم فاكرين، ال parasympathetic من الحاجات بتاعته انه بينشط حركة ال GIT زي ما انتم فاكرين

لو انت اديتparasympatholytic يبقى انت عكست يبقى انت بطأت حركة ال GIT.

طب فكّر بقى أخدت atropineمع rapidly disintegrated drug ؟ ايه الاخبار اخدت atropineمع paracetamol؟ بطّأت الامتصاص،
خليت ال atropine يقعد فترة طويلة أوي في ال stomach وهو جاهز للامتصاص يعني هو جاهز انه ينزل الsmall intestine بس انت معطله، فأنت كأنك عملت delay of absorption of paracetamol أو أي دواrapidly disintegrated.
طب ايه رأيكatropine مع digoxin؟ كويس صح، ليه بقى؟
ال atropine هيدي فرصة لل digoxin يقعد في ال stomach لحد ما يدوب وينزل جاهز حلو أوي يمتص كويس.
فهمنا يا جماعة يبقى ديه من الحاجات الجديدة بالنسبة لنا النهاردة، علاقة ال motility بالذات ال gastric emptying مع الادوية سواء كانت rapidly disintegrated أوslowly disintegrated.
النقطة للي جاية بعد كدة نقطة مكررة، وعلى فكرة لو أنا أنا قريت طبعا الكتاب شوية بس لو نسيت حاجة قولولي، أنا أعتقد ديه النقطة المهمة في نمرة تلاتة للي هي ال motility و علاقتها بالادوية ال rapidly disintegrated.
٤. نمرة أربعة الــ pH في الــ GIT، انتم بقى أشطر مني الــstomach acidic والــ intestine alkaline خصوصا لو نزلنا كدة ناحية الـileum
عدينا الـduodenum والـjujenum ونزلنا لتحت كدة شوية. قولي بقى دواacidic أخباره ايه ودواacidic زي الـaspirin مثلاودواbasic زي الـamphetamine أخباره ايه؟

Acidic

كدة خده في الـstomach أخباره ايه؟ صح، acid في acid معظمهun هيمتص كويس أوي بس امتصاصه حلو أوي بس مش هيلحق، مش هيلحق عشان الوقت و عشان الـ vascularity وعشان الـsurface area وعشان الـكلام دة كله، لكن جزء من الـaspirin is absorbed by the stomach.
طيب انزل تحت بقى شوية في الـduodenum هيمتص برضه ماشي الـحال الـ-duode num مشalkaline أوي، لكن تعالـى على الـileum بقى في حتة alkaline اوي، يبقى acid في alkali معظمه ionized يعنيwater soluble ميحبش الـدهون، ميعرفش يخترق الـcell membrane هيفضل محبوس جوة الـintestine اسمها ايه بقى؟Ion trap

Amphetamine← ايه رأيك، amphetamine هنا وamphetamine في الـileum
basic drug أوweak base في medium acidic اوي معظمه هيتحبس هنا معظمه مش هيمتص، نزل لتحت بقى basic drug في ←← alkaline medium union-ized فيمتص كويس أوي اتفقنا. يمكن الـحاجة الـوحيد في الـكتاب للي أنا اخدت بالـي زيادة منها ان هو زود أسامي مثلا، يعني في الـweak acidقال الـaspirin
في الـweak base قال الـamphetamineوephedrine. Ephedrine دة شبه الـ-am phetamine أوي يعني برضه بينشط و يصحصح و يسد الـشهية بس هناخدهم الاتنين

ان شاء الله تحت عنوان اسمهsympathomymetic ←انها بتحفز الـsympathetic nervous system.

5- Specific factors

نيجي لspecific factors ديه قديمة ومعندناش غير نفس المثل مش كدة؟ للي هوB12 عشان يمتص للي هو الintrinsic factor لازم يكون عندي من المعدةintrinsic factor، لو معنديشintrinsic factor في المعدة مش هقدر أدي ال B12 oral يعني افرض في ال pernicious anemia طبعا بيبقى فيه مشكلة طبعا العيان مش عارف يعملintrinsic factor، العيان دة مينفعش أديله ال B12oral هو أي عيان تاني ينفع أديله ال B12 oral يمتصه لكن العيان للي معندوشintrinsic factor مش هيتفع أديله الB12 oral لأنه مش هيعرف يمتصه، يبقى أحقنه B12.

6- Gut Content

النقطة للي بعد كدة نمرة ستة حاجة اسمها الGut content ديه جديدة ديه مش كدة، مقلناش قبل كدة واحنا بنتكلم عن الfactors بتاعت الامتصاص الgut

الGIT لو فيه حاجة تانية يعني لو بدّي دوا ومعاه اكل أو بدي دوا ومعاه other drugs ايه للي هيحصل؟ بالنسبة للأكل بقى،

يعني هو انتوا تخيلكم وانتم جايين سنة تالتة لسة طازة كدة، هو الاحسن اننا أدي الدوا على معدة فاضية ولا على معدة مليانة بعد الاكل؟ على حسب، انتم جايين جاهزين ما شاء الله و على حسب هي الاجابة النموذجية.

- بس قاعدة عامة كـ general rule الاحسن الدوا يتاخد؟ بعد الغدا؟ بعد الاكل.

طيب لأ هو غالبا يتاخد الافضل على معدة فاضية، دة الافضل كقاعدة عامة. ليه بقى؟ وجود الاكل بيعملdilution للدوا، الاكل ومعاه الdigestive enzymes وكدة تلاقي الدوا بقى مخفف أوي، فالافضل انه يتاخد على معدة فاضيق.

الexception لو كان الدواirritant على ال GIT لو كان الدوا بيعمل مشكلة لو هو من نفسه على المعدة يعملك مشكلة ويبتدي بقى حرقة وحموضة وممكن يقلب بقرحة لأ خلي الدوا دة بعد الاكل.

مين أكتر ادوية بتعملIRRITATION للمعدة؟ صح الASPIRIN،

و مجموعة تانية من الادوية بتعمل مشاكل للي هي أدوية العظام والمفاصل وللي هي بتاعت الالتهابات ديهNon-Steroidal Anti Inflammatory Drugs ديه يُفضّل تتاخد بعد الاكل.

الحديد و الادوية للي بتعمل irritation على الGIT فيفضل يتاخد بعد الاكل، لكن القانون لأ، القانون اننا ناخد الدوا أحسنon empty stomach.

فيه بقىdrug interaction مكتوب في الكتاب الحقيقة أنا مكنتش عايز أقوله دلوقتي بس هو مكتوب في أول نقطة في الكتاب مع الاكل. سمعته عن مرض اسمه الـ -par kinsonism؟ للي هو ايه؟ الشلل الرعاش. للي هو ايه يعني نقص ايه؟ نقص الـdopa- mine في الـbrain في حتة اسمها الـ basal gangliaأو الـ neostriatum مش كدة. العيان بقى للي هو بيترعش وعندهpill rolling.

وطول ما هو مبيعملش حركة عنده رعشة وrigidity ومبيعرفش يتحرك، وبيزحف، هنفكركم بيه ان شاء الله في الترم التاني بس المشكلة مبدئيا كدة ان هو معندوش dopa-mine كفاية في الـbrain. علاجه يبقى ايه تفتكر؟
ادوي dopamine صح ما العلاج سهل أهو، هو عنده لا مؤاخذة نقص dopamine فبديله dopamine. مشكلة الـ dopamineانه مبيعديش الـblood brain barrier مش كدة؟ يعني الـdopamine من الادوية للي لما تديها متعرفش توصل للـbrainللي هو المكان للي فيه النقص.
فعملوا ايه بقى الـdopamine دة في تصنيعه بيتصنع من حاجة اسمها الـDOPA أخدتوها قبل كدة في الـautonomic و هنفكركم بيها ← Dioxy Phenyl alanine الـ precursor
و بيتحول بعد كدة لـdopamine و الـdopa دة فيه منهactive isomer ال L-DOPA او الـ . فالناس فكره ايه بقى.
طالما أنا مش نافع أدي dopamine أنا أدي الـ L-DOPA بيعدي الـblood brain barrier ولما يروح المخ بقى يتحول لـDopamine يبقى حلينا المشكلة.
تمام وأنا باخد أقراص الـL-DOPA دة والله أنا اسف بس عشان نبقى فاهمين ونريح نفسنا في الاخر لما باخد قرص الـL DOPA عشان يمتص من الـmucosa بتاعت الـsmall intestine محتاجcarrier، الـcarrier دة ربنا خلقه علشان يشيل aminoacids الـ carrier دة مش مخلوق أصلا عشان الـDOPA دة مخلوق علشان أشيل الـaminoacids للي جاية من هضم الـproteins كويس.

طب تخيل انت بقى أخدتL- DOPA مع الاكل ايه رأيك؟ L-DOPA مع شوية لحمة و شوية أكل يعني شويةprotein ايه رأيك؟ هيحصل بينهم ايه؟ برافو عليك competition مش كدة؟ يعني الـaminoacid من الاكل للي انت هضمته و الـL- DOPAللي انت مديه هيتخانقوا على الـcarrier يبقى امتصاص الـL- DOPA هنا هيقل، يبقى الـL-DOPA من القواعد ابعد عنه مع الاكل بالذات الاكل للي فيه protein
لأن هيبقى فيه competition بينه و بين الـcarrierللي في الحالة دي هيشيل الـ aminoacid و هيشيل الـL-DOPA و صعبة ديه؟ ماشي يا جماعة يبقى وجود الاكل في الحاجات دي مهم أوي من القواعد العمة للي هتقلل امتصاص الـL-DOPA.

القاعدة نمرة اتنين او الحالة نمرة اتنين، وزي ما قلتلك كتاب القسم قبل كدة لو فيه مشكلة في الاسهم قلي، هو مكتوب bad عشان كدا،
يعني وجود الاكل وحش عشان هيعمل dilution وعشان الAMINOACID للي موجودة مع الL-DOPA لكن في نفس الوقت ممكن يكون حلو لو أنا بتكلم علىIRRITANT DRUG زي ما قلنا الASPIRIN او الحديد أو غيره.

-Tetracycline

النقطة نمرة اتنين سمعناها قبل كدة كتير أوي، فاكرين الـtetracycline مضاد حيوي قديم لكن لازال له دور في الامتحانات على الاقل سيبك من الطب لكن بنتسئل فيه.
الـtetracycline دة يدور على أي حاجة فيهاcalcium ويشبك فيها، الـtetracycline

يشوف أي حاجة فيها calcium يمسك فيها ويعملوا حاجة كدة اسمه**chelation** ويعملوا complex كدةinsoluble لا يمكن يمتص.
الـمرة للي فاتت كانت ايه الـمشكلة، احنا سمعنا مثل الـtetracycline دة الـمرة للي فاتت لو فاكرين؟ tetracycline لما اتحط معاه كـ filler كحشو اتحط معاه calcium car- bonate أوcalcium مش عارف ايه، عملchelation وقللـ الامتصاص و شكوا الاتنين مع بعض في الامعاء و ممتصوش،
نفس الـكلامtetracycline مع الـcalciumللي موجود في اللـبن أو للي موجود في الـزبادي أو للي موجود في أي مركب الـبان أو أي حتـى أدوية حموضة، هيحصل نفس الـمشكلة الـcalcium و الـtetracycline هيمسكوا في بعضص و هيقل امتصاص الـ tetracycline.
فاكرين الـمثل للي قلته هنا الـمرة للي فاتت، ايه للي بيخلي الـعيان ياخد الـtetracycline مع اللـبن؟ ان الـtetracycline أصلا irritant بيعمل حموضة جامدة أوي في الـGIT فالـعيان ياخد اللـبن الـحموضة تخف، لكن الـtetracycline ملهوش قيمة مقدرش يوصل للـ blood.

Cholestyramine

الـمثالـ للي بعد كدة دوا بنسميهcholestyramine ، cholestyramine دة دوا لسة بدري عليه كدة في الـمنهج بس مبدئيا كدة هو دوا بيعالـج الـhypercholestremia دوا بيتاخد عشان يعالـج الـcholestrol الـعالـي، اتفقنا.
فيقولوا عليه anti hypercholestremic أوanti hyperlipidemic ماشي. الـ cholestyramine ليه شكل كدة غريب أوي، يمسك مع أي دوا تاني متاخد معاه في الـ GIT. يعني لو انت نسيت أي drug interaction الـcholestyramine هينفعك الـ cholestyramine داخل مع أي دوا تاني يمسك فيه يعملوا binding أوchelation او adsorption مع الـother drugs فيمنع الـabsorption.

Charcoal

المثل للي جمبه charcoal يعني هو فيه شرطة كدة بعده المفروض يعنيcholestyramine and charcoal، دة دوا ودوا، طبعا الcharcoal دة للي هو ايه؟ الفحم، Charcoal انتوا عارفين اللcharcoalللي هي أقراص الفحم ديه بتستخدم دايما عشان تطرد ايه؟ الغازات، بالضبط.
أو عشان تعالج حالة تسمم لحاجة أنا بلعتها في الGIT مبقلهاش فترة طويلة، ملحقتش توصل للدم، فكرته ايه بقى اللcharcoal دة بيشيل الادوية على السطح بتاعه بحاجة اسمها الadsorption.
لو دة قرص الفحم كدة أو اللcharcoal بيشيل عليه الادوية كدة للي موجودة في الGIT على الsurface بتاعه بحاجة اسمها الadsorption لو فاكرين.
يبقى لو أنا بدي اللcharcoal أو الcholestaymine هيقلل الامتصاص بتاع أي دوا متخد معاه في نفس الوقت.

Grape Fruit

الfactorللي جه بعد كدة للي هو الgrape fruit عارفينه طبعا، للي هي بتاع كدة لا منه برتقان ولا منه ليمون، مش بيبقى لونها أحمر أوي برضه، هي بتبقى لونها عادي برضه هي حاجة بين البرتقان و لليمون، هي بياخدوها كتير أوي الجماعة بتوع الرجيم مش عارف ايه علاقتها أوي

أنا للي يهمني في الgrape fruit بقى قبل ما أشرحه، أدي الخلية بتاعت الsmall intestine أهي احنا عملنا امتصاص للدوا أهو بقى جواها كدة، والمفروض بقى ينتقل لل blood مش كدة فيه في بعض الحالات بلاقي حاجة جوة الGIT اسمهاreverse transporter و منتخضش، الtransporter دة المفروض بيشيل حاجة يوديها من هنا لهنا، مش كدة، مش دة للي كان بيحصل مع الaminoacids؟

كان بيجيبamino acid من الlumen يدخله على الدم أو على الtransport system.

في عندنا بقى في الخلية بتاعت الsmall intestine حاجة اسمهاreverse transport system دة معناه ايه بقى؟ من اسمه كدة، يعني الحاجة للي دخلت جوة الخلية هو يطردها تاني برة، متخيل للي حصله امتصاص من الlumen of the intestine ودخل جوة الخلية و المفروض بقى يروح على الblood، هو يروح طارده مرجعه تاني على الlumen بتاع ال small intestine.

فيقولوا عليه reverse transport proteinأوcarrier كويس، أشهر واحد حاجة اسمها P-glycoproteinاشهر reverse transport carrier أو transporter

للي هو بدل ما يشيل الحاجة من الامعاء لل BLOOD يدخلها جوة، دة هو بيرجعها من الخلية بتاعت الامعاء تاني للlumen فيقولوا عليه الp-glycoprotein.

طيب دة بالنسبالي وجوده في الامتصاص كويس ولا وحش، يعني لو أنا بدي دوا ولقيت قدامي الخلية ديه سبب من الاسباب ان فيها كميات كبيرةP-glycoprotein يبقى بالنسبة لي دة يقلل الabsorption كل ما ييجي شوية يدخلوا وعايزين يعدوا للدم يروح طاردهم تاني برة. لقوا ان الgrape fruit بي inhibit الP glycoprotein، و بعمل ايه بقى في الامتصاص في الاخر هو بيمنع الحاجة للي بتمنع، صح؟ بيمنع الحاجة للي بتمنع الامتصاص فيقولوا عليه في العربي حتى لو فاكر، نفي النفي اثبات.

يبقى كأنه بيزود الabsorption بطريق غير مباشر هو كل للي عمله inhibition of p glycoprotein of the reverse transporter اتفقنا مع بعض.

الgrape fruit هنسمعه مع بعض ان شاء الله المرة الجاية و هيبقى عليه سؤالgive reason هقولك انه ليه الgrape fruit بيعمل تسمم مع بعض الادوية؟ عن طريق الامتصاص لأنه بيزود بانه يمنع الp glycoprotein بانه يمنع الcarrier للي هو بيطرد الادوية للي دخلت الmucous membrane بتاع الcarrier protein.

Verapamil

دة بالنسبة للfactorللي بعد كدة، كتاب القسم بعد حتة الgrape fruit ديه راح حاطط نقطة ملهاش أي علاقة بالموضوع خالص، و كانت بتتكتب الحمد لله السنة ديه اتعدلت شوية، كانت بتتكتب كنقطة تبع الامتصاص وهي ملهاش علاقة أصلا بالامتصاص، هو لما افتكر في الكتاب وجات سيرة الP glycoprotein ومين بيعمله inhibition وهو الgrape

fruit فراح مفكرنا بدوا تاني بيعمل inhibition للـ p glycoprotein الدوا دة اسمه verapamil.

Verapamil
دة للي هو ان شاء الله هناحد فيه أيام، تبع حاجة اسمها calcium channel blocker يعمل angina ويعالج arrhythmia، يعني دوا ضخم في المنهج،
مش مهم تحفظ دلوقتي ايه، انتم عارفين جزء من علاج السرطان بالـ cancer chemotherapy مش كله طبعا حسب نوع السرطان وحسب مكانه و الكلام دة.
ممكن أدي دوا، الدوا دة اسمه cancer chemotherapy أو Anticancer drug الدوا دة الهدف منه انه يموت الخلايا السرطانية، لقوا ان الخلايا السرطانية فيها مشكلة، الا وهي لما بتاخد الـ anticancer drug جواها لقوا عندها p glycoprotein خلية السرطان جواها P glycoprotein فتعمل ايه في دوا السرطان؟ تطرده بره فمتموتش تبقى resistant للـ cancer chemotherapy وطلع السبب في الموضوع دة كله ان طلع عندها الـ reverse transporter اللي بيرجع يطردلك الدوا برة تاني.
لقوا ان الـ verapamil بيـ inhibit برضه الـ P glycoprotein، فبدأوا يفكروا و أنا بعالج السرطان أدي الـ anticancer drug وأدي معاه verapamil. الـ verapamil زي ما قلتلك ضغط وذبحة، أنا مش بديه عشان كدة خالص أنا لا هعالج هنا ضغط ولا ذبحة ولا اضطراب في ضربات القلب ولا صداع ولا أي حاجة خالص، أنا كل هدفي اني أزود تركيز anticancer drug by inhibition of p glycoprotein مفهومة ديه.
يبقى أنا كل للي عملته اني أضفت مع المعلومة ديه دوا تاني بيشتغل بانه يـ inhibit الـ p glycoprotein.، لكن ملهاش اي علاقة بموضوع الامتصاص للي بنتكلم عليه.

Tea
النقطة الاخيرة بقى في الـ GIT contents أو الـ gut contents الشاي. الشاي بالذات الشاي المغلي الشاي التقيل شوية بيطلع مادة اسمها tannic acid.
tannic acid دة بيعمل نوع من التفاعل مع الحديد ويقلل امتصاصه من الـ GIT و بيعمل constipation بالمناسبة كدة، للي بيشرب شاي كتير ممكن يحس بيها، لكن أهم جزء بالنسبة لي النهاردة انه هيعمل inhibition of oral absorption of iron، فعشان كدة فيه مقولة غالبا بتطلع صح يعني ان معظم المصريين عندهم iron deficiency anemia.
ومن ضمن الاسباب للي بتتقال انهم بيحبوا يشربوا الشاي مع الاكل أو بعد الاكل على طول، فالـ tannic acid للي في الشاي دة يمنع امتصاص الحديد و بالتالي يعمل الـ iron deficiency anemia، مفهوم.
يبقى ديه الـ factors للي ليها علاقة بالـ Gut contents بس ياريت نحفظها ونزاكرها كويس عشان الامتحان.
في حد من الولاد السنة للي فاتت معرفش الكلام دة يعجبكم ولا لأ اختصرها بالعربي كدة
قالك الـ factors ديه عبارة عن «أكل ولبن و grape fruit وشاي وفحم» حلوة؟

للي هم الخمس حاجات للي احنا قلناهم دلوقتي للي ليهم علاقة أو لو موجودين في الGIT يأثروا على الoral absorption.

First pass effect -7

النقطة للي جاية بقى من النقط للي هنتكلم فيها كتير بس مبدئيا كدة definition اسمه first pass effect أوfirst pass metabolism بالعربي كدة عشان تفهم معناه.

الجزء للي بيفقد من الدوا وهو معدي على الGIT والliver. احنا مش اتفقنا الدوا لما يتاخد oral هيعدي ازاي، لما ببلع الدوا هيعدي على oesophagus وstomach وsmall intestine صح

يروح على الliver، يطلع من الliver على الsystemic circulation، يبقى ساعتها أقول انه absorbed تمام. وهو معدي في المسار دة كله هيفقد منه جزء، الجزء للي بيفقد من الدوا دة اسمه first pass effect.

يبقى كلمةfirst pass بداية مش هتسمعها غير في أنهي Route؟ oralصح.

لو اديت الدوا تحت اللسان مفيشfirst pass صح؟ لو اديت intra venousمفيش first pass مش كدة؟

Gastric acidity

First pass : معناها مروره في الاول على الGIT والliver في الاول.طيب لما باجي بقول ان فيه جزء هيفقد يبقى ايه؟ يعني لما باجي أقول ان فيه جزء هيفقد في الstomach.

في دوا مشهور كدة اسمهpenicillin بالذات فيه نوع منه اسمه benzyl penicillinأول نوع ظهر من الpenicillin من زمان من ييجي أكتر من150 سنة. الpenicillinللي اسمه benzyl is destroyed by HCL.

فيه رابطة معينة كدة في التركيبة بتاعت الpenicillin لو اتعرضت للحمض تتفك، يعني الpenicillin باظ ميشتغلش.

يبقى أعرف قاعدة بسيطة كدة، فيه أدوية بيحصلها first pass في الstomach والمثال الوحيد للي موجود تقريبا في المنهج لحد دلوقتي هو الbenzyl penicillin وبيبقى destroyed بالgastric acid.

Digestive enzymes

طيب تعالى ندخل تحت شوية كدة على الsmall intestine تتوقع ايه الادوية للي ممكن تتكسر في الsmall intestine؟ ايه الادوية للي مينفعش تتاخدoral لأن هيحصلهاlyses هيحصلهاproteolysis ، صح الpolypeptide hormones.

فاكرين ال polypeptide hormones كتيرة. أشهرهم يمكن ايه؟ الinsulin صح، ال glucagon المجموعة بتاعت الpituitary hormones كلها.

كلها عبارة عنpolypeptides، يبقى مبدئيا كدة كلها مينفعش تتاخدoral لأنها تتعامل معاملة الprotein تتكسر، الpolypeptide جوة الsmall intestine يتكسر مش هيدخل منه حاجة للsystemic circulation.

Mucosal enzyme

أه قبل ما انسى بس هو فيه حاجات قليلة أوي بتتكسر في الmucosal بتاعت الGIT. انت فاكر للي اتكسروا للي فاتوا دول اتكسروا فين؟ الbenzyl penicillin دة اتكسر فين؟

HCL في الLumen نفسه مش كدة.
الpolypeptide hormones اتكسروا في الlumen بالenzymes.
لكن فيه دوا يتكسر جوة الخلية ديه، جوة الmucosal بتاعت الGIT أشهر دوا كدة دوا اسمه chlorpromazine بيعالج الناس للي عندها انفصام الناس للي عندها psychosis أوschizophrenia شزوفرينيا او سكيزوفرينيا زي ما تحب تنطقها.
أشهر دوا بيعمل كدة هو الchlorpromazine دة مشكلته وأنا بديه للعيان بديه جرعة كبيرة علشان عامل حسابي ان جزء هيفقد منه في الmucosal بتاعت الsmall intestine.

طيب كل للي فات دة كان اسمهGIT first pass يعني البهدلة اللي الدوا اتعرض ليها حصلت في الGIT مش في الliver.

Hepatic first pass effect

الاهم بالنسبة لي بقى هو الـhepatic first pass نبدأه لما يعدي من الـGITالدوا عدى بسلام من الـGIT، راح على الـLiver أما نشوف هيحصله ايه، المرة الجاية بقى الـme-tabolism بتاع الدواللي هي نمرة تلاتة في الـpharmacokinetics.
كتاب القسم مدينا تلات أربع أمثلة كدة للأدوية للي بتبقىdestroyed أوmetabolized أو بيحصلهاfirst pass effect.
أول واحد فيهم دوا اسمهnitroglycerin كويس
nitroglycerin دة أشهر دوا بيعالج الـangina أشهر دوا بيعالج الذبحة الصدرية.
لما قريت الكتاب و انتم بصوا على الكتاب كدة هو كاتب ان lidocaine are exten- sively metabolized by the liver and nitroglycerin مش كدة؟

Lidocaine

تفهم من كدة أو انا فهمت فهمي على قدي كدة، يعني انهم مينفعوش يتاخدواoral طيب الكلام دة صح في الـLidocaine
الـlidocaine مينفعش يتاخدoral الـlidocaine يقالـ عليه ان٩٧٪ منه metabolized لو اتاخدoral تخيل اخدت قرص ١٠٠ مللي تخيل هوطبعا مفيش أقراص، بس لو افترضت ان فيه جرعة ١٠٠مجم بلعتها يبقى للي هيتكسر منها ٩٧ مجم في الـliver يبقى للي باقيلك منها ايه٣، اسمها ايه الـ٣ ديه؟ اسمها ايه الـ٣٪ للي وصلت ديه؟ برافو عليكbioavailability هناخدها ان شاء الله حالا بس هي معناها الدواللي وصل، مينفعش التلاتة في المية دول يشتغلوا مهما عملت بقى.
طيب بالمناسب يعني الـlidocaine بالمناسبة يعني أنا قلتلك متحفظش الادوية بس مش عايزك تبقى مش فاهم الدوا دة بيعمل ايه
الـlidocaine أخرهcaine بالظبط، وأي دوا أخرهcaine يبقى local anesthesia دوا بيتاخد لتخدير موضعي.
طب سؤال هو التخدير الموضعي من اسمه كدة بيتاخد ازاي؟
بالظبط كدة لما أقولlocal anesthetic يبقى بيتاخدlocal مش محتاج أديهoral.
هو ايه للي ممكن يخليني أدي الـlidocaine oral وأوصله للـsystemic circulation؟

lidocaine دة بيتاخد للناس للي عندهم arrethmia الناس للي عندهم لخبطة في ضربات القلب وعلى فكرة بيبقىlife saving.
للي فيكم ان شاء الله هيشتغل في الـintensive care والـcardiology و الحاجات للي زي كدة، الـlidocaine بيعالج اضطرابات كتيرة في ضربات القلب يبقى انا لما أجي أستخدمهLocal anesthetic مشغلش نفسي بقى أديله في اي مكان ← حقنة، نقط، مرهم، زي ما يكون.
لكن لو عايز اعالج بيهarrethmia مينفعش أقراص بقى دة مفيش فلازم أديله intrave-nous.

Nitroglycerin

الـnitroglycerin بقى مش أوي كدة الصراحة، صح بيتبهدل جزء كبير منه لكن still لحد النهاردة أقدر أخده oral وأقدر أخده sublingual، هو بيعالج ايه ان شاء الله؟ angina طيب.
عشان تبقى متخيل بس العيان للي بتجيله حالا وجع الذبحة عمل مجهود ولا انفعل ولا بتاع جاله ألم. ياخد الـnitroglycerin احسنله oral ولا تحت اللسان؟
لأ هو الـintravenous طبعا أحسن حاجة، بسpractically بقى عشان تقول للعيان كل ما يجيلك ذبحة خد حقنة هتبقى قصة بقى، وبعدين أنا ممكن أبقى عارف أدي intravenous وممكن معرفش يبقى معايا الامبولة ومعايا الدوا، بس مش لاقي حد يديني الدوا، يا فرحتي بالدوا.
الـsublingual سواء انت تحطه تحت اللسان أو هو يديها لنفسه هيعرف و في نفس الوقت بيدخل على الـsystemic circulation على طول ووقت ما أحب أتخلص من القرص هتخلص منه. لكن لو عايز أمنع بقى الـangina يعني أنا دلوقتي معنديش بس عايز دوا يعمل نوع من الـprophylaxis ساعتها أقدر أخد الـnitroglycerin أقراص يبقى
nitroglycerin can be given orally . لكن الـ lidocaine لأ مينفعش خالص بقى دة. معظمه بيتكسر،
سؤال مين أكبر بقى جرعة ؟ oral nitroglycerin OR sublingual nitroglycerin
الـoral اضعاف مش كدة، ليه؟ عشان عامل حسابي ان فيهextensive first pass metabolism.
فعايزة أضمن ان الشوية للي هيعدوا من الـliver سُلام يشتغلوا، لكن الـsublingual على طول على الـsystemic circulation فاهمين قصدي ايه يا جماعة؟ يبقى رغم ان الـ nitroglycerin مكتوبextensive أنا موافق انه هوextensive بس خد بالك عشان لما نيجي نتكلم عن الـangina متتفاجئش أوي وتقول دة انتم قلتلنا انه هو extensively metabolized و احنا فهمنا انه مينفعشoral لأ ينفعoral.

Propranolol

المثال التاني دوا اسمه الـpropranolol أو الادوية للي هي مش بتبقى metabolized بعنف أوي بس برضه جزء منها بيفقد، أشهرها الـB blockers زي دوا اسمه propran-olol. الـpropranolol لما نيجي نتكلم عليه أنا مش عايزك تحفظ أرقام بعد كدة بس هقولك الـoral bioavailability of propranolol مثلا40%. فهمت ايه حضرتك، الـ oral bioavailability 40% معناها ايه؟ لما باخد جرعة ١٠٠ في الـ١٠٠، ٦٠ في المية هيتكسروا في الـliver أو هو في أي مكان بس غالبا بيبقى الـliver وللي بيوصلي منه ٤٠٪. يبقى دة المقصود بكلمة oral bioavailability.

How to avoid first pass effect

السؤال بقى للي مكتوب هنا طب هو أنا ازاي تـ avoid الـfirst pass أنا عارف ان الـ lidocaine والـnitroglycerin ومش عارف ايه الحاجات ديه كلها بتتكسر أوي في الـ first pass سواء في الـliver بقى أو في الـGIT أو في غيره.
How to avoid←أعمل ايه عشان اتجنب الـfirst pass؟
صح، أول حاجة أغير الـroute مش كدة، مثال لو ينفع inhalation لو ينفع حقنة لو ينفع أي حاجة مش كدة. أيه كمان علّي الجرعة أوي.
طبعا صح ممكن أستعمل drug interaction أوقف حاجة بالانزيمات اللي فيها أهبطها شوية لكن مبدئيا على أد الجزء بتاعنا أنا ممكن أعلي الجرعة بتاعتي أو اني أغير الـ route of administration سهلة؟طيب دة بالنسبة للجزء بتاع الـfirst pass effect.
الجزء للي جاي بقى أنا عارف ان انت بتقلق شوية من الـcurveـات و الحاجات ديه، في حاجة صعبة يا جماعة في اللي احنا قلناه دة، أنا كنت عايز أسالكوا سؤال بس نسيته وأنا بتكلم بس ان شاء الله هفتكره يعني.
أه افتكرت هو أنا لو اديت دوا intravenous أو inhalation أو تحت الجلد subcu-taneous أو تحت اللسان ميعديش على الـliver خالص؟ فهمتوا قصدي من السؤال، لو أخدت الدوا مش oral بأي طريقة تانية هيعدي برضه على الـliver ولا مش هيعدي؟
صح، هيعدي وهيوصل الاول systemic circulation وبعدين يعدي على الـliver.

طب لو oral؟ برافو عليكم والله، أنا مسمعتش حاجة بس أدام فيه حماس كدة يبقى صح، هيعدي على الـliver الاول وبعدين يوصل للـsystemic circulation فهمتا الفرق؟
يعني أوعى تتخيل مثلا ان الـpropranolol أنا لما اديته oral فقدت60%، لما اديته intravenous وصل مية في المية، هيفضل في الدم مية في المية؟ لأ هو بعد شوية هيروح على الـliver ويتكسر منه شوية،وبعدين يعني الفرق فرق ترتيب بس.
لكن في كل الاحوال الدوا اذا كان مصيره يتكسر في الـliver هيعدي على الـliver بس هو الترتيب، اللي بيتاخد anal برضه بيعدي الاول؟ اه بص الـanal دة على حسب، للي بيتاخد rectal للي انت بتقول عليه لو كان في middle third أو الـlower third غالبا هيدخل الـsystemic على طول.
لكن لو في الـupper third هيدخل anastomosis بيعدي الاول على الـportal circu-

lation لكن الـrectal احنا بنقولavoid يعني من ضمن لما بقولك الـrectal مزاياها اننا بنتجنب الـfirst pass effect.

Bioavailability

طيب الdefinitionاللي جاي للي في بداية صفحة تسعة للي هو الbioavailability وصلت الفكرة بتاعتها؟ معناها ايه بقى؟

النسبة للي هتوصل من الدوا للي أنا اديته للsystemic circulation ايه بقى؟ برافو عليك زي ما هيunchanged.

يبقى لما أقولك الpercent او فيه ناس بتسميها الproportionأو الratio أو زي ما تحب بتاعت الدوااللي وصل الsystemic circulation unchanged

يعني ايه كلمة **unchanged**؟ يعني زي ما هو ، يعني ايه زي ما هو؟ يعني محصلوش first pass صح محصلوش الـdestruction وصل بطبيعته زي ما هي للـsystemic circulation أيا كان الـroute بتاعه.

رتبلي بقى من المرتين للي اتكلمنا فيهم دول من الاعلى للأقل أنهي route اللي الـbio-availability بتاعها عالية وأنهيroute الـbioavailability بتاعها قليلة؟ الـintrave-nous أخبارها ايه الـBioavailability بتاعها عامل ازاي؟ مية في المية وهي الوحيدة للي تدي مية في المية لأنك ضمنت ان انت وصلت الدوا بايديكsystemic

طيب بعدها؟ inhalation تمام.

وزي ماقلتلك الـinhalation حتى في كتابنا مديك احساس انها زي الـIV بس هي أقل شوية.

طيب وبعدين الـintramuscular مثلا أعلى من الـsubcutaneous والـsubcutane-ous أعلى من الـoral.

لأ الـsublingual حلو بس مش عارف أقولك يتحط فين الصراحة يعني ما بين الـ intramuscular والـsubcutaneous مثلا.

الـoral هو the least مش عايز أقول the least هوthe most variable هو أكتر واحد معرض انه ميبقاش مية في المية عشان؟ عشان الـfirst pass صح، ياfirst pass في الـgut مشcommon اوي التلات أمثلة للي احنا قلناهم فاكرينهم؟ <penicillin benzyl penicillin في المعدة.

وpolypeptides في الـintestine وchlorpromazine في الـmucosa نفسها بتاعت الـsmall intestine الاهم بالنسبالي طبعا.

مرة زمان أول ما بدأنا نتعلم في القسم كان فيه واحد زميلنا بيناقش رسالة ماجيستير فابتدى يتكلم عن الدوا بتاعه والخواص بتاعته ايه، فلسة بيتكلم مش فاكر حتى والله اسم الدوا كان ايه بس لسة بيتكلم يعني، فبيقول احنا لقينا واحنا بنشتغل عليه ان لهoral 100% bioavailability. أول كلمة قالها بعد بسم الله الرحمن الرحيم ونشكر والكلام دة، أول كلمة قالها ان الدوا دة لهoral bioavailability ١٠٠٪.

الدكتور للي كان بيناقشه بالظبط كدة قفل الرسالة وقام والله ما بهزر زي ما قلت كدة

راح قفل الـرسالـة وواخد بعضه وقام وجري وراه بقى ومعلش عيل صغير ميقصدش لسة جاي جديد مش فاهم حاجة جاي من الـشارع وبتاع.
مستحيييل الـoral يدي مية في الـمية دة حتى فيه جزء منه يفضل قاعد في الـبوق كدة ميتبلعش يعني، اذا كان هيفلت من كل حاجة مش معقول انه هيوصل مية في الـمية للـsystemic circulation.

طيب نشوف الـcurveللي عندنا والـسؤال وأنا عارف طبعا حبكم للـcurveـات يعني شوف سبحان الله الـدنيا مبتتغيرش وأنا زيكم برضه كدة كنت بكتأب لما أشوفcurve.
هو الـcurveللي مرسوم دة أو الـcurveـين اللي مرسومين دول هي طريقة الـحساب بتاعت الـoral bioavailability
بيعملوا ايه بقى بتوع الـkinetics بتوع الـpharma. بيتدي يجيب الدوا ويدي منه عينة oral وبعدين يجيب عينة من الـplasma ويعمل علاقة ما بين الـ**plasma concen-tration** ومابين **الـزمن**. يعني اديتك الدوا دة كقرص وبعدين جيت شفت تركيزه في الـ Plasma قد ايه و فضلت أقيس بعد ساعة و اتنين وهكذا متخيلين.
طيب الدوا هيبتدي يعلى كدة في الـplasma لحد ما يوصل لـpeak أعلى مستوى له في الـplasma وبما اني مديتش بعديه جرعات فهيبتدي مستوى الدوا دة في الـplasma يقل.
صح بدأ يتكسر أو ينزل في الـurine أو الاتنين الـمهم بدأ يحصلهelimination أو clearance فتلاقي الـcurve بدأ ينزل كدة احنا عارفين لو استخدمنا الـlog وكدة شكله هيبقى عامل زي الـمثلث كدة، شايفين شكله عامل ازاي.
الـمهم شكله عامل كدة زي الـمثلث لما اديته تركيزه في الـplasma ابتدى يعلى شوية شوية لحد ما وصل لأعلى نسبة، وبعدين ما ادتش جرعات تانية فبالـتالـي مستواه بدأ يقل في الـplasma لحد ما نزل كدة.
الـحتة للي تحت الـcurve دي يسموها اختصارا كدة الـAUC الـarea under the curve، area مساحة أنا مليش في الـحساب أوي بس أنا فاكر ان مساحة الـمثلث ديه كانت سهلة مش كدة، نص الـقاعدة في الارتفاع.
فاضل أحسب مساحة الـمثلث قد ايه وأجيب الـarea ديه وأقول عليها الـarea under the oral dose حلو هفترض معاكم مثلا كدة ان الـarea بتاعتها طلعت ٦٠m^2 حلو ديه
أول خطوة جيت بعد كدة اديته نفس الدوا و نفس الـجرعة هو هو بس اديتهIV ايه رأيك في الـintravenous هياخد وقت كدة على ما يعلى؟ لأ هيوصل**IMMEDIATE** أول ما أخلص الحقنة كدة الاقيهعِلِي وبعد ما وصل برضه مديتش جرعة تانية فهيبدأ مستواه يقل في الـplasma لحد ما الـجسم يتخلص منه.

يبقى انت كأنك عندكcurve تاني اهو وادي الـAUC اهي الـمساحة للي تحتcurve الـ intravenous dose.
أعمل ايه عشان اجيب الـoral bioavailability، أقسم الـمساحة بتعات الـoral على الـمساحة بتاعتالـintravenous وعشان تطلع بقى في الـمية عشان الـحساب بقى مش عشان الـpharma أضرب في 100%، كويس.
عشان كلنا شاطرين في الـحساب أدي6o أهي وأدي ديه$100m^2$ طلعلي بقى ٦٠ على

١٠٠ في ١٠٠ يعني تطلع 60%. صح.
ايه يعني60% بقى لما قلنا الدوالي بنتكلم عليه دة طلع الحمد لله في الابحاث للي عملناها طلع ان الـ 60٪ oral bioavailability.

فهمت ايه بقى سيادتك كدة؟ لما أدي جرعة من الدوا دة oral لما توصل الـ system-ic circulation من غير ما تتكسر في أي حتة 60% من الجرعة للي أخدتها واللي فُقِد40%
فقد في الـliver اتكسر في أي حتة تانية مش دة اللي يهمني. يبقى فهمنا القصة كدة.
الـoral bioavailability طلعت سهلة، يعني فيه كتب تلاقيها عملت كدة الـcurveين مع بعض، يعني عاملة الـcurve بتاع الـoral مثلا كدة و أدي الـcurve بتاع الـ intrave-nous كدة.
تحسب الجرعة بدي تحسب المساحة دي والمساحة دي، وبعدين تقسمهم على بعض.
هو كتاب القسم بس للتسهيل حاطظلك دة لوحده و دة لوحده. صعب يا جماعة؟
طلع الـcurve سهل أهو مفيهوش أي مشاكل أعرف بس الـdefinition وافهم الـcurve معناه ايه و كدة خلاص. في اي حاجة؟

Factors affecting oral bioavailability

طيب فيهdefinition كدة أو قبل الdefinition، في حاجة اسمهاfactors affecting oral bioavailability سؤال مجاش بقاله فترة معرفش ليه، لو بصيت عليه هتلاقي كأنك بتعيد الfactors affecting oral absorption بالظبط، يعني لو بصيت عليهfactors affecting oral bioavailability كأني بقولكfactors affecting oral absorption بالظبط صح؟

بما فيها الarea والcontents والgut motility و كل حاجة فمتقلقش اذا جه السؤال دة يبقى هو هوfactors affecting oral absorption.

- Bioequivalence

فيهdefinition بعد كدة مش صعب اوي اسمهbioequivalence بقارن دوايين، هو مكتوب في الكتابtwo related drugs وأنا قعدت أدور، الbioequivalence هتلاقي مكتوب في الكتاب كدةtwo related drugs أنا قعدت أسال نفسي كدة.
أنا لقيت الdefinition دة برضه في كتاب محترم هو قصده بـ two related drugs يعني دوايين أقارن بينهم، يعني دوايين ضغط دوايينbeta blockers يعني مجيبش دوايين دوا مثلا antibiotic بدوا بيعالج ذبحة المقارنه هنا ملهاش قيمة، أنا بقارن دوايين غالبا related لبعض في الكيميا أوrelated لبعض في الاستعمال.
طيب امتى أقول على دوايينbioequivalent يعني امتى أقول ان الدوا الفلاني و الدوا الفلاني لبعضare bioequivalent؟
لو كانوا تقريبا ليهمthe same oral bioavailability يعني 60 في المية و 60 في المية و الاتنين بيوصلوا للpeak concentration بتاعهم بعد تقريبا نفس الزمن.
انت أخدت بالك لما عملت الoral هنا أخد وقت شوية على ما يوصل للpeak لو الدوايين

دول بيوصلوا للـpeak في نفس الزمن والـoral bioavailability بتاعتهم واحدة، يعني اللي بيوصلوا في الجرعة الواحدة مع بعض يتقال عليهمbioequivalent drugs بس. لأ ملهاش علاقة بقى.
سؤال ظريف هي دي حاجة بقيس بيهاpharmacokinetics لا غير، مبقارنش بينهم ان دة أحسن من دة في علاج الضغط أو ان دة أقوي من دة هي الحكاية كلها ان أنا قلت انهم bioequivalent بمعنى يوصلوا للـpeak بتاعهم بعد نفس الزمن وفي نفس الوقت النسب للي بتوصل منهم للـsystemic circulation عن طريق الـoral route قد بعض.
يبقى المقارنةpharmacokinetics فقط مبقارنش على مستوى الكفاءة ولا العيوب ولا القوة ولا الكلام دة.

Therapeutic equivalence

الـdefinitionاللي جاي بقى هيأكدلك الكلام دة، حاجة اسمها-therapeutic equiv alence، ديه بقى ملهاش علاقة بالـkinetics أنا بقارن بين دواين بشوف هم أخبارهم ايه من ناحية الـeffectiveness قدرتهم على علاج المرض، والـsafetyاللي انتم كنتم بتسألوا فيه دلوقتي واخدين بالكم.
المقارنة بينهم هنا في قدرتهم على علاج المرض مين فيهم كفاءته أكتر ومن حيث الاعراض الجانبية مين فيهمsafe أكتر ومين فيهم أقلsafety، مفهوم يا جماعة؟
دة كدة معنى الـtherapeutic equivalence يبقى ديه مقارنة ملهاش علاقة بالـ-kinet ics.

في كلمة أعتقد ناقصة في كتاب القسم في الـdefinition هو بيقول
two similar drug products are therapeutic equal
امتى يكونواtherapeutically equal؟ لما يكون ليهم
similar clinical يعني فيه كلمة ناقصةthe similar clinical effectiveness
effectiveness اوefficacy، يعني قدرتهم العلاجية على نفس المرض قد بعض وطبعا the same safety→ safety profileاللي هو طبعا الاثار الجانبية و الكلام دة.
وبيأكدلك بقى ان فيه ادوية ممكن تبقىbioequivalent لكن مهماشtherapeutically equivalent فاهمين الفكرة؟
يعني يوصلوا للـpeak في نفس الوقت ويوصلوا للدم بنفس الكمية لكن ملهمش علاقة بالكفاءة و الـsafety مختلفين عن بعض كـ safety وكـ effect.
انا بتكلم على نفس المرض برضه، يعني therapeutically equivalent كـ -antibi otics مثلاً،

بتكلم مثلا فيه عندنا من الحاجات البايخة شوية الـgram negative infections فبعاين بيهم برضه بشوف مين الاحسن بقارن ساعتها الـtherapeutically equivalent انما لما بقارن بقى مين فيهم وصل للـpeak وكدة يبقى أنا بقارنbioequivalence.
يبقى دة بالنسبة للجزء بتاع الـabsorption خلصنا منه الحمد لله نبدأ الجزء بتاع الـ distribution.

Distribution

ومن الحاجات برضه أنا عارف ان البداية بتاعت الpharmacokinetics مش لطيفة اوي لكن هو المقصود منه ايه كلمةdistribution انت خلاص وصلت الدوا للمكان للي هيعمل الهدف منه، مش دة كان المقصود بالabsorption مش انت وصلته بالabsorption بعد ما وصل بقى الsystemic circulation عايز أعرف اخباره ايه مدى انتشاره ايه.

حاجةphysiologically سهلة أوي بقى احنا الfluidsاللي في جسم الانسان كلها بتمثل 60% من الtotal body weight يعني لو اخدنا الaverage كدة، الaverage دايما في ال pharma الadult maleللي وزنه70 kg دة المقياس بتاع السوائل يعني.

هو وزنه70 كيلو والـ70 كيلو منهم 60 في المية مية يبقى عندي 42 ليتر، يبقى كأن الtotal body fluidsللي موجودة في جسمي 42 ليتر، طيب موجودين فين الـ42 ليتر دول؟

متقسمين على على تلاتةcompartments:

1- intravascularأول واحد فيهم موجود فيه4 ليتر يبقى أدي أول جزء في جسمنا.

2- Interstitial Fluid تاني جزء اللي هو اكبر شوية 10 ليتر.

3- Intracellular fluid اللي هو الباقي بقى للي هو تقريبا 24 ليتر.

يبقى دي تقسيمة الfluid جوة جسمي. بعتبرهم متقسمين في تلاتةcompartment اول جزء اللي هو الplasma بقول عليهintravascular compartment دة للي موجود جوة ال blood vessels.

وفيه عندنا الinterstitial وفيه الintracellular ودول مع بعض يسموهم الextra vascular compartment

و عليه في تسمية تانية ممكن تقراها عشان لو لقيتها بس في الmcq متتخضش، دة لوحده اسمهintracellular والاتنين دول مع بعضextracellular تمام،

أنا عايز بقى حد ايه، يعني لامم الدنيا شوية يقولي ايه الفيصل للي بين الـplasma compartment وبين الـinterstitial fluid؟ برافو عليكي صح، الـendothelium بتاع الـcapillary مش كدة.

فيهendothelium،basement membrane. endothelium وفيه بينها فتحات صح، مش دي فكرة اي endothelium؟ عشان عبارة عنخلايا endothelium على basement membrane، وفيه بينها فتحات سميهاslits او سميها زي ما انت عايز.

ايه الفيصل ما بين الـinterstitial و الـintracellular compartment هم مش عايمين على بعض ليه؟ الـcell membrane.

أنا بقول الكلام دة لسبب عشان اعرف الدوا دة هيتحرك ازاي؟ هو هيتحرك من خلال خلايا يعني هيتحرك يا اما على مستوى الـcell membrane يا اما في الـpores ما بين الخلايا وبعضها.

يبقى عشان يعدي أو ميعديش هيحكمني ايه، عشان يعدي سواء بقى من هنا لهنا أو يعدي من هنا لهنا ويدخل كمان جوة الخلية هيعتمد على ايه؟

بالظبط كدة هيعتمد على الـ**Molecular size**هيعتمد على دوبانه في الميه هيعتمد على دوبانه في الدهون، نفس قصة الـlipid solubilityوالـwater lipid partition co-ef

ficient نفس الـقصة.
طيب دة بالـنسبة لـلمقدمة للي موجودة في الاول قبل ما نقلب بس قبل ما نقلب لو قلتلك احتمالات بتاعت انتشار الدوا هيبقى فيه كام احتمال؟

Patterns of distribution

الدوا عشان يحصل distribution هيعتمد على دوبانه في المياه هيعتمد على دوبانه في الدهون هيعتمد على degree of ionization، ده بالنسبه للمقدمه اللي موجوده ف الاول قبل مانقلب بس لو قلتلك احتمالات انتشار الدوا هتلاقي كام احتمال؟

1- One compartment model 'intravascular"

هنلاقي compartment عبارة عن plasma و compartment تاني عبارة عن interstitial fluid و plasma وبينهم الـendothelial cells وعندي compartment كبير اوي عبارة عنintracellular وبينهم cell membrane.
يبقى فيه كام احتمال للدوا اللي حصلهabsorption ؟ يعني انتشر ف الـplasma ايه مصير الدوا بعد كده انه يفضل قاعد جوه في البلازما ومايطلعش برة لانه مش قادر يطلع برة.
طب ايه اللي يخليه مش قادر يطلع برة يكون ←ionized اوي او عنده MW كبير اوي او متشال على plasma proteins فمش هيقدر يعدي.
طيب الدوا ده هيبقى منتشر ف انهه compartment؟ هيبقى منتشر ف compartment واحد كام لتر يعني؟ ٤ لتر.

2- Tow compartment model 'extracellular'

الاحتمال التاني انه يقدر يدخل من البلازما للـinterstitial غالبا عدى من الفتحات عدى بالـfiltration ، يبقى الـ molecular size سمحله ان يعدي من الفتحات ولكن ماقدرش، ليه يعدي من الـcell membrane وده لانه water soluble مش lipid soluble وده هينتشر ف كام لتر؟ هيكون ١٤ لتر.
٤ بتوع البلازما و ١٠ بتوع الـinterstitial.

3- Multi compartment model 'Extra and intracellular'

الاحتمال التالت انه يكون lipid soluble اوي، يعني خرج من الـcapillary لل-interstitial ومنها عدى خلال الـcell membrane ودخل جوة الخلية، يبقى كده انتشر في 42 L يعني كل الـfluid في الجسم.

طيب يبقى انا عندي كام احتمال كده one compartment model يعني الدوا محبوس جوة البلازما ومتوزع على ٤ لتر بس ولانه HMW و ionized اوي فماقدرش انه يخرج،.
Two compartment models : ده معناه انه ف البلازما وف الـ interstitial يعني موجود ف ١٤ لتر وده غالبا قدر بالـmolecular size بتاعته انه يعدي من الفتحات بتاعت الـcapillary endothelium بس ماقدرش يدخل الخليه لانه مش lipid soluble.

التالت ده انتشر ف كله لانه lipid soluble بشكل كبير وده بكده قدر كمان ينتشر في الـ intracellular fluid.

طب نيجي نركز على الامثله ،مكتوب. HMW heparin ده من اسمه هيكون الـ-molecular weight بتاعته كبيره جدا وعليه شحنه كبيره جدا، فمش قدر انه ينتشر برة الـ plasma.
طيب وهل مطلوب منه انه يسيب البلازما؟ لا، لان كل شغل على الـ coagulation factors، لكن الـwarfarin ده شغله ف الـliver مش ف الـblood بيعمل antagonization لـvitK بس اللي هيفضل محبوس منه اللي هيبقى ماسك على الـ plasma proteins ،
لكن الجزء الـfree هو اللي هيدخل الـ liver ويشتغل عادي وده بينطبق على اي دوا بالمنظر ده.

طيب والنوع التاني اللي هو الـtwo compartments model نفس الكلام ده هيبقى water soluble والـmolecular size بتاعته صغيرة يعرف يعدي من الفتحات بتاعت الـcapillaries، ولكن مش lipid soluble عشان يعدي من الـ-cell membrane ،.فاكرين حاجه اسمها quaternary ammonium compound ← عبارة عن نتيروجين وحواليها 4 side chains ودايما مشحونة وبالتالي الـlipid solubility بتاعتها قليلة.
مايهمناش اوي الـ sodium chloride ، فيه دوا اسمه الـmannitol اسمه**osmotic diuretics** بينزل الـ nephron وبيسحب المياه وراه عشان ليه osmotic pressure عالي وحبسته دي كويسة، لان ده مكان شغله.

النوع التالت بقا هو الـmulti compartment models اي دوا هيكون lipid soluble في المنهج.

4- Other sites

الجزء اللي جاي اللي بيقول other sites اللي بيقولوا عليه specific distribution يعني فيه ادويه معينه بتحب اماكن معينه وتريكزها فيه عالي.
tetracycline ← بيكون تركيزه عالي ف اي حته فيها calcium بتركيز عالي اوي زي الـbone والاسنان، وبعد كده هنعرف انه بيعمل فيهم تشوهات.
فيه عندنا مثال مشهور اوي اسمه الـiodine ← تقريبا يسيب الدنيا كلها ويدخل الـ thyroid.

Thiopentone ←ده تبع مجموعه اسمها barbiturates
ده عبارة عن IV anesthetics ←عشان تنيم العيان على طول وبعدين بكمل inhalation بس نفتكر فيه بس:
١) انه بيحب الدهون اوي
٢) ماينفعش يتاخد oral لانه مابيدوبش ف الميه.

فيه مثال قديم اوي وهو الـmercury ← والزرنيخ وبيتسخدم ف التسمم ده بيتركز ف

الاماكن الـلي فيها keratin زي الـجلد والـnails وال hair و هكذا عشان كده ف الـطب الـشرعي بيعرفوا ان الـميت مات متسمم لما يلاقوا الـزرنيخ نسبته عالية اوي في الـشعر او الـجلد.

والـ digoxin ← بيحب الـcardiac muscles.

ده يتذاكر كويسFactors affecting distribution:

1- Physicochemical properties عامل بيحدد الانتشار
-lipid solubility.
- water solubility.
- degree of ionization.

2- Binding of plasma proteins

اي دوا دخل البلازما جزء منه هيبقى ماسك على الplasma protein خاصه الalbumin جاي من الliver ، بتمسك ف مكان معين، والجزء التاني. free
طيب اللي ماسكه دي حجمها كبير مش قادرة تسيب الplasma ولا قادرة تروح الliver ولا قادرة تروح الurine وبيكون inactive
وبيكون non diffusible ومش عارف يوصل لمكان شغله.
وnon metabolized مش قادره تروح الliver ومش عارفه يحصلهاexcretion.
يبقى شغلته انه store كأنه مخزن للدوا.
طيب الجزء الfree هيكون active لانه قادر يوصل لمكان شغله ويحصله metabolize انه يقدر يروح الliver ويحصله excretion ف الkidney عادي.
اللي بيحصل ان لما بيخلص الجزء الfree جزء من الbound بيتفصل عن الplasma proteins ويتحول لfree.
انا اللي يهمني الaffinity مقدار الرابطة بين الدوا والplasma protein قوية ولا ضعيفة؟
مجموعه قويه الرابطة منها الsalicylates او الاسبرين ومجموعه الsulfonamides دول ماسكين جامد.
وأدوية بتبقى ضعيفة الرابطة واشهر دوا هو الwarfarin ده بيبقى 99% بيبقى ماسك وواحد ف الميه free بس ال ماسك ماسك ضعيف.
و عايزك تتخيل معايا عيان بياخد warfarin عشان يمنع الـجلطات وجه الـعيان اخد حاجة من الـلي بتمسك جامد ف الـ plasma protein زي salicylates او sulfonamides وبدأ يحصل نوع من الـمنافسه على الـplasma proteins.
و هنلاقي الـلي يكسب الاسبرين ويشيل الـwarfarin وبالـتالـي يزيد الـfree فيحصل hemorrhage.

طيب تخيل واحد عنده albumin قليل اسمها **hypoalbuminemia** وغالـبا بيحصل في liver diseases او في الـمجاعات او الـتغذيه الـلي مش كويسة، وجيت اديت للعيان دوا جرعه اقل عشان الـactive form ماتكونش كتيرة هنلاقي مثالـ phenytoin الـلي بيعالـج صرع لو زادت جرعته او قل الـalbumin لازم اقلل الـجرعة، عشان مايعملش

تسمم.
الـbilirubin الـلـي بيكون ماسك كبير والـلـي free صغير لو اخدت sulfonamide هيعلي الـfree وبالـتـالـي الـطـفـل هيحصله jaundice والاخطر لو عدى الـ BBB هيعمل kernicterus
طيب اشمعنا ف الاطفال؟ جزء من الاجابه ان الـBBB هيكون not well developed وكمان الـliver مش هيكون mature اوي بالـتـالـي مش هيستوعب عمل الـ conjuga-tion للـbilirubin.

القاعدة الـتـالـتـة مشكوك فيها شويه ان لو نسبه الـلـي مربوطين كبير هتزيد الـduration يعني الـكـلام ده الـمفروض حسب الدوا (و دي مشكوك فيها عشان م خدش ف الإعتبار باقي العوامل لأنخ ممكن يبقي ماسك كويس لكن ال metabolism و ال excretion عاليين) .

: Passage cross barriers
اللي هيقدر يعديBBB هيكون lipid soluble
ويكون non ionized كانه بيعدي cell membrane.
لكن لو water soluble هيكون فيه صعوبة كبيرة انه يعديه هنلاقي ان tertiary amines هي اللي هتعدي لانها non ionized.
النقطه رقم 2 لقوا ان الدوا اللي اسمه penicillin لقوا انه لو فيه امراض زي tonsillitis وجينا قيسنا نسبته ف الCSF هنلاقيه قليل معناه انه ماقدرش يعدي الBBB، بس لما لقوا العيان بيشتكي من الmeningitis اللي هو الالتهاب السحائي او غيره لقوا انه يقدر يعدي للCSF بتركيز كويس اوي.
يعني هو cannot cross normal meninges بس يقدر انه يعمل pass across inflamed meninges لان الcement اللي بين الcells اتكسرت فيقدر يعدي من خلالها وده ميزه انه هيقدر يعالج الmeningitis.
Passage cross placental barrier
في الكتاب هيقولك انه زيه زي اي barrier لكن ف الحقيقه انه مفوت اوي، ده بيكون عبارة عن الcapillaries كبيرة والخلايا مش لازقة في بعضها اوي فممكن كله يعدي، كم بردوا لو الأدوية دي toxic ولا safe ،
يعني لو الادوية اتاخدت ف الحوامل بالذات اول 3 شهور ف فترة ال organogenesis في فترة تكوين الorgans فيه ادويه تعمل ف الوقت ده teratogenic effect
وجايه من كلمة تيراتوس اللي هي الغول معناها شكله مخيف فالدوا اللي عمل تشوهات اسمه teratogenicity مثال Tetracyclines هيعمل تشوهات في الاسنان ف الاطفال.
وهنلاقي الادوية بتتقسم على هيئة categories.ال A بيكون 100% safe لكن الx بيكون 100% TOXIC
فيه ادوية لو اتاخدت في الولادة هتخرج ال placenta وتعمل depression في ال respiratory center بتتسبب neonatal asphyxia من الادويه اللي بتعمل كده ال morphine كان بيتاخد زمان عشان يقلل من وجع الولادة.

Passage across breast milk

نعمل حسابنا لما الأم بتاخد الادوية هتعدي للbreast milk. ونعمل حسابنا ان breast مليان fat فنتوقع ان الادوية اللي بتكون lipid soluble دي هتعدي ويكون تركيزها عالي.

وتاني حاجة هنلاقي الpH هيكون 7 بالنسبه للبلازما هتكون acidic لما الام تاخد دوا basic هيكون ionized اكتر في الbreast milk من الplasma ويحصل ion trapping.

القصة دي محتاجة دراسة شوية ف تقسيم الادوية الامنة زي دوا البرد وفيه ادويه خطر زي المورفين هيدمنها الطفل وغيرها.

نكمل الـحصة الـجاية إن شاء الـله ^_^